**SINTESIS DAN MODIFIKASI LAPIS TIPIS KITOSAN-TRIPOLIFOSFAT****M Alauhdin** ✉ **N Widiarti**

Jurusan Kimia, FMIPA Universitas Negeri Semarang, Indonesia

Info Artikel*Sejarah Artikel:*

Diterima 27 Januari 2014

Disetujui 3 Maret 2014

Dipublikasikan April 2014

*Keywords:**chitosan; crosslinking; synthesis; tripoliphosphate***Abstrak**

Dalam bidang medis, kitosan telah banyak digunakan yakni pada sistem penghantaran dan pelepasan obat. Pelepasan obat dengan kitosan memiliki keterbatasan karena kitosan cepat sekali menyerap air dan memiliki derajat *swelling* yang tinggi sehingga menyebabkan pelepasan obat terjadi dengan cepat. Diharapkan dengan memodifikasi struktur kitosan secara kimia dapat meningkatkan kelarutannya dalam pelarut-pelarut organik. Telah dilakukan sintesis dan modifikasi lapis tipis kitosan. Modifikasi dilakukan melalui pembentukan ikatan silang kitosan dengan tripolifosfat (TPP) pada kondisi asam untuk menghasilkan kitosan-TPP. Ikatan silang yang terbentuk diamati dengan FTIR. Sementara itu, pengaruh hasil pengikatan silang diamati dengan membandingkan rasio *swelling* kitosan-TPP pada kondisi pH yang berbeda-beda. Rasio *swelling* lapis tipis cenderung konstan setelah terjadi pengikatan silang kitosan dengan tripolifosfat. Reaksi tripolifosfat dengan kitosan melalui pembentukan ikatan silang menjadikan lapis tipis semakin rapat sehingga molekul air sulit untuk berdifusi masuk ke dalam struktur kitosan-tripolifosfat. Hasil ini menunjukkan bahwa pengikatan silang mampu mengurangi kelarutan dan meningkatkan sifat mekanik kitosan. Rasio *swelling* lapis tipis berkurang dengan adanya pengikatan silang. Hal ini mengindikasikan bahwa pengikatan silang oleh TPP dapat mengurangi hidrofilitas lapis tipis karena gugus amino yang reaktif telah bereaksi dengan ion tripolifosfat.

Abstract

In the medical field, chitosan has been widely used in the delivery systems and drug release. Drug release with chitosan has limitations because chitosan absorbs water very quickly and have a high degree of swelling that causes the release of the drug occurs rapidly. It is expected that by modifying the chemical structure of chitosan could improve its solubility in organic solvents. The synthesis and modification of chitosan thin film have been done. It was performed through the formation of crosslinked chitosan with tripolyphosphate (TPP) in acidic conditions to produce chitosan-TPP. The formed crosslinkings were observed using FTIR, while their influence was observed by comparing the swelling ratio of chitosan-TPP thin films at different pH values. The thin film swelling ratio tends to stable after crosslinking reaction. The crosslinking decreased water diffusion into the chitosan-TPP structures. These results showed that the crosslinking can decrease the solubility and increase the mechanical properties of the chitosan. The crosslinking also reduced the swelling ratio of thin film. It indicated that TPP crosslinking decreased hydrophilicity of the thin film due to the reactive amino groups of chitosan have reacted with tripolyphosphate ions.

© 2014 Universitas Negeri Semarang

✉ Alamat korespondensi:

Gedung D6 Lantai 2, Kampus Unnes Sekaran, Gunungpati,
Semarang, 50229 E-mail: alauhdin99@outlook.com

ISSN 0215-9945

PENDAHULUAN

Kitosan merupakan poly-(β -1, 4-D-glukosamin) turunan dari kitin yang larut dalam asam asetat encer, asam laktat, asam malat, asam format dan asam suksinat. Material berbasis kitosan biasanya digunakan dalam bentuk serbuk dan serpihan, tetapi paling banyak sebagai gel baik berupa *bead*, membran, pelapis (*coating*), *fiber*, *hollowfiber*, dan *scaffold*. Kitosan telah digunakan secara luas dalam bidang biomedis karena sifat biokompatibilitasnya (Stamatialis *et al.* 2008). Material-material yang digunakan untuk keperluan riset biomedis biasanya lebih disukai berupa bahan alam karena material ini lebih biokompatibel dibandingkan material sintetis. Kitosan dapat dimetabolisme oleh enzim-enzim dalam tubuh manusia seperti lisozim, sehingga kitosan juga bersifat biodegradabel. Kitosan juga merupakan material yang dapat digunakan untuk keperluan rekayasa jaringan karena mempunyai struktur yang mirip dengan glikosaminoglikan dan bersifat hidrofilik (Lim & Ahmad 2010). Suatu pendekatan yang efektif untuk pengembangan aplikasi kitosan dalam bidang medis adalah dengan memodifikasi permukaannya sehingga memberikan biofungsi dan sifat-sifat yang diinginkan.

Namun demikian, kitosan hanya larut dalam media air dengan keberadaan sedikit asam dan sifat-sifat mekaniknya kurang baik untuk beberapa aplikasi biomedis (Zhang *et al.* 2002). Salah satu pemanfaatan kitosan dalam sistem biologis atau medis adalah pada sistem penghantaran dan pelepasan obat (Stamatialis *et al.* 2008). Pada sistem ini, pelepasan obat dengan kitosan memiliki keterbatasan karena kitosan cepat sekali menyerap air dan memiliki derajat *swelling* yang tinggi dalam lingkungan berair. Ini akan menyebabkan pelepasan obat terjadi dengan cepat.

Modifikasi secara kimia terhadap struktur kitosan dapat meningkatkan kelarutannya dalam pelarut-pelarut organik (Qurashi *et al.* 1992). Kitosan terfosforilasi adalah salah satu turunan kitosan yang larut dalam air (Lim & Ahmad 2010) sehingga dapat dimanfaatkan untuk sistem penghantaran obat. Polietilen glikol (PEG) adalah polimer yang larut air yang mempunyai sifat-sifat yang bermanfaat, seperti tahan terhadap protein, toksisitas yang rendah dan *immunogenicity*. PEG

dicampur dengan kitosan menghasilkan turunan kitosan dengan peningkatan biokompatibilitas. Kitosan-PEG meningkatkan adsorpsi protein, adhesi dan pertumbuhan sel (Zhang *et al.* 2002). Bhumkar dan Varsha (Bhumkar & Varsha 2006) mempelajari pembuatan partikel kitosan ter-crosslink TPP melalui metode *ionotrophic gelation*. Kitosan yang diikat silang secara ionik menunjukkan derajat *swelling* yang rendah. Kitosan terikat silang ini juga mudah diatur sesuai dengan fungsi yang diinginkan, seperti hidrofilisitas, kerapatan dan kristalinitas. Metode gelasi ionik dengan sonikasi juga digunakan untuk sintesis nanopartikel kitosan-TPP dan menghasilkan nanopartikel dengan diameter $563,1 \pm 157,5$ nm (Jaya *et al.* 2013).

Artikel ini membahas sintesis lapis tipis dan nanopartikel kitosan-TPP dengan metode yang sederhana, yaitu metode suspensi. Metode ini menghasilkan ikatan silang ionik antara polianion kitosan dan ion-ion TPP yang dapat mengurangi penyerapan air oleh kitosan. Kitosan hasil modifikasi ini diharapkan dapat diaplikasikan sebagai matriks pengontrol sistem pelepasan obat ataupun aplikasi biomedis lainnya.

METODE PENELITIAN

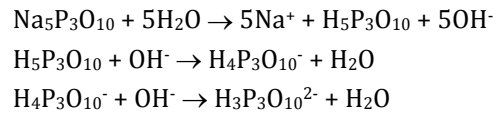
Lapis tipis Kitosan-TPP dibuat dengan cara menimbang kitosan sebanyak 2 gram kemudian dilarutkan dalam 100 mL asam asetat 2 % (v/v). Larutan kitosan ini ditambah dengan larutan TPP 0,5% pH 3 dengan pengadukan secara perlahan sampai diperoleh suspensi yang transparan. Suspensi yang terbentuk dicetak dengan bentuk flat/ lapis tipis. Perlakuan ini diulang dengan konsentrasi TPP 1,0; 2,0; 5,0; 10% dan tanpa TPP.

Nanopartikel kitosan-TPP disintesis dengan cara melarutkan dua gram kitosan dalam asam asetat 2% sehingga volumenya 100 mL kemudian ditambah larutan TPP (0,5; 1,0; 2,0; 5,0 dan 10%) pH 3 bertetes-tetes sambil diaduk sampai terbentuk endapan kitosan-TPP. Endapan yang terbentuk kemudian disaring dengan penyaring *Bucher* dan dicuci dengan air bebas mineral berulang-ulang untuk menghilangkan sisa TPP. Endapan kitosan-TPP yang diperoleh dikeringkan pada 40°C.

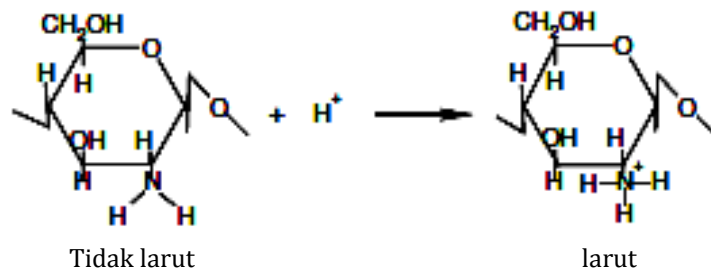
Karakterisasi terhadap kitosan-TPP hasil sintesis dilakukan dengan uji *swelling* pada pH medium yang berbeda-beda, analisis gugus fungsi dengan FTIR, dan analisis morfologi dengan SEM.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sintesis kitosan-TPP dilakukan dengan kondisi larutan NaTPP, sebagai sumber TPP, pada pH 3. Kondisi pH larutan NaTPP ini akan menentukan jenis interaksi atau ikatan yang terjadi antara TPP dengan kitosan. NaTPP apabila dilarutkan dalam air akan menghasilkan ion hidroksil (-OH⁻) dan ion-ion tripolifosfat (P₃O₁₀⁵⁻, P₃O₁₀⁴⁻ dan H₃P₃O₁₀²⁻). Reaksi disosiasi natrium tripolifosfat adalah sebagai berikut :



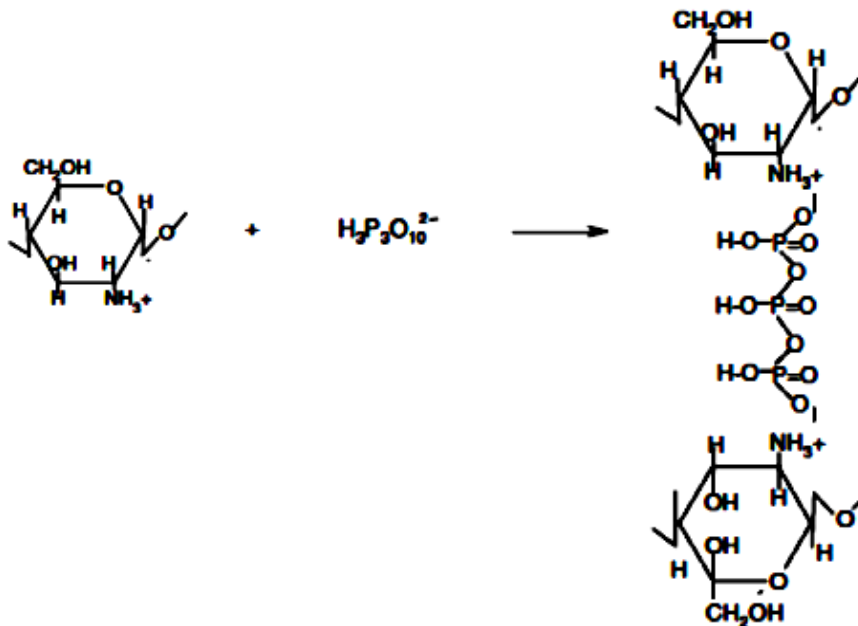
Apabila pH larutan TPP diatur pada kondisi asam maka yang ada hanya ion-ion tripolifosfat (TPP). Sementara itu, Kitosan dengan pK_a 6,3 merupakan polikationik yang akan menghasilkan ion-ion -NH₃⁺ apabila dilarutkan dalam asam. Reaksi protonasi kitosan disajikan dalam Gambar 1. Oleh karena itu, untuk mendapatkan kitosan terikat silang TPP, larutan TPP dibuat pada kondisi asam (pH 3). Selain itu, pada pH asam ionisasi amina dari kitosan akan meningkat sehingga akan semakin besar potensi terbentuknya ikatan antara kitosan dengan TPP.



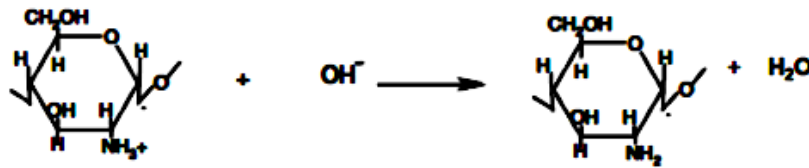
Gambar 1. Reaksi protonasi kitosan

Sementara itu, apabila larutan TPP berada pada kondisi basa, deprotonasi dan ikatan silang ionik antara kitosan dan TPP akan terjadi. Ion-ion hidroksil dan TPP akan berkompetisi untuk bereaksi secara ionik dengan gugus -NH₃⁺ pada

kitosan melalui pembentukan ikatan silang ionik (*ionic crosslinking*) antara kitosan dengan TPP (Gambar 2) serta reaksi deprotonasi kitosan (Gambar 3). Oleh karena itu, pH larutan TPP sangat berpengaruh dalam sintesis kitosan-TPP.



Gambar 2. Reaksi pembentukan ikatan silang ionik (*ionic crosslinking*) antara kitosan dengan TPP (Qurashi *et al.* 1992)

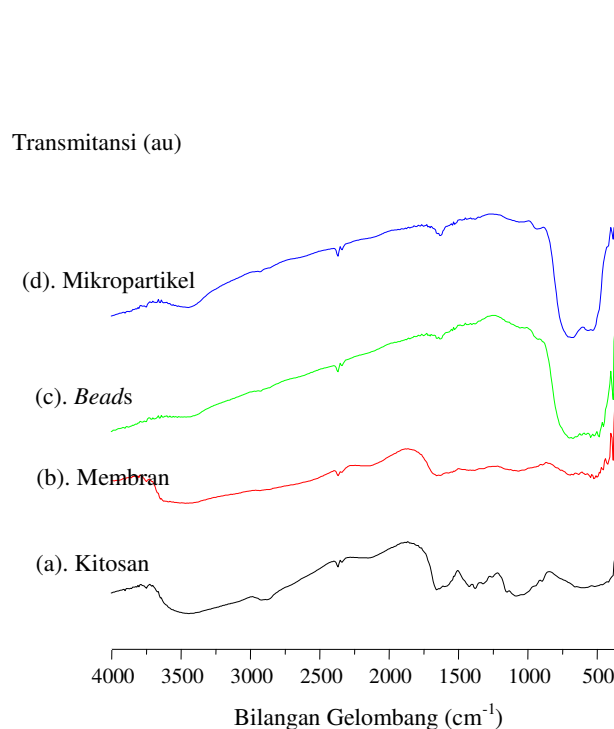


Gambar 3. Reaksi deprotonasi kitosan (Qurashi *et al.* 1992)

Tripolifosfat (TPP) dipilih sebagai pengikat silang karena TPP memiliki lebih banyak muatan negatif sehingga dapat berinteraksi lebih kuat dibandingkan polianion lain seperti sulfat dan sitrat (Zeng *et al.* 2010). Selain itu, TPP juga non-toksik sehingga diharapkan tidak akan mengubah biokompatibilitas kitosan dan sesuai untuk aplikasi biomedis.

Terbentuknya ikatan silang kitosan-TPP dapat diketahui dari serapan IR yang disajikan pada Gambar 4. Pita serapan pada bilangan gelombang sekitar 2400 cm^{-1} menunjukkan adanya tumpang tindih serapan vibrasi rentangan gugus -OH dan N-H. Pita serapan pada bilangan gelombang sekitar 2900 cm^{-1} menunjukkan vibrasi rentangan C-H dari -CH₂- alifatik. Pita serapan pada vibrasi bengkokan N-H dari amida primer

muncul pada bilangan gelombang 1627-1636 cm^{-1} sedang pita serapan pada bilangan gelombang 1543-1534 cm^{-1} muncul karena adanya interaksi antara ion amonium dengan ion fosfat (Qurashi *et al.* 1992). Serapan bengkokan -CH₃ pada bilangan gelombang 1400-an cm^{-1} masih muncul. Hal ini menunjukkan masih adanya gugus asetil pada kitosan-TPP karena kitosan yang digunakan tidak terdeasetilasi sempurna. Rentangan C-O teridentifikasi pada bilangan gelombang 1087-1096 cm^{-1} . Pada spektra IR juga muncul rentangan pada bilangan gelombang 1150-1200 cm^{-1} yang merupakan vibrasi rentangan P=O, menunjukkan ikatan kitosan dengan TPP telah terbentuk. Dengan demikian, Gambar 4 ini menunjukkan bahwa semua metode sintesis yang dilakukan menghasilkan ikatan silang kitosan-TPP.

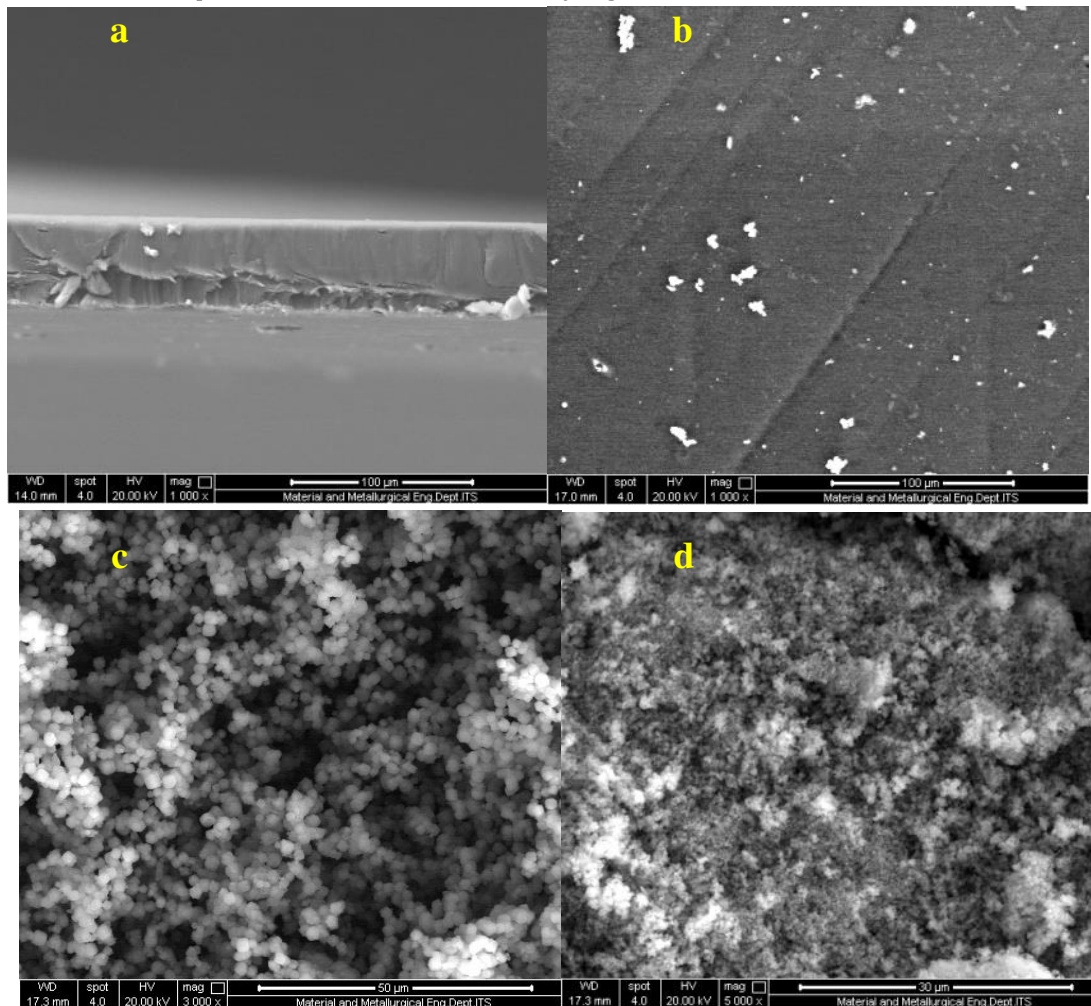


Gambar 4. Spektra IR (a) kitosan, (b) membran (lapis tipis), (c) *beads*, dan (d) mikropartikel kitosan-TPP

Kitosan-TPP disintesis melalui dua cara sehingga didapatkan kitosan-TPP yang berupa lapis tipis dan nanopartikel. Kedua cara dilakukan dengan larutan TPP pada pH 3 sehingga hanya ikatan silang ionik yang terbentuk.

Gambar 5 adalah foto hasil analisis SEM penampang melintang dan permukaan lapis tipis kitosan-TPP, nanopartikel kitosan-TPP serta mikropartikel kitosan-TPP. Pada foto penampang melintang lapis tipis dapat dilihat adanya dua lapisan. Proses pencetakan dan pengeringan dapat menyebabkan TPP yang tidak bereaksi mengendap atau memisah dari kitosan yang telah membentuk ikatan silang. Proses pencucian dengan akuades bebas mineral perlu dilakukan untuk

menghilangkan sisa-sisa garam TPP yang tidak bereaksi. Sisa-sisa garam TPP juga dapat diamati pada foto permukaan lapis tipis yang ditunjukkan oleh beberapa *spot* putih pada permukaan lapis tipis yang homogen. Gambar 5(c) menunjukkan foto nanopartikel kitosan-TPP hasil sintesis pada kondisi asam. Sementara itu, pada kondisi basa dan tanpa adanya pengikat silang dihasilkan partikel yang lebih besar (mikropartikel) seperti pada Gambar 5(d). Adanya ikatan silang menjadikan rantai-rantai kitosan semakin rapat dan membentuk partikel yang lebih kecil dibandingkan tanpa pengikat silang. Polimer rantai lurus akan lebih mudah bergerak dan membentuk partikel yang lebih besar.



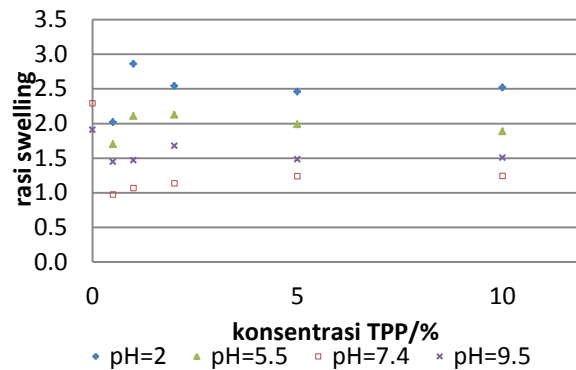
Gambar 5. Foto SEM (a) penampang melintang dan (b) permukaan lapis tipis kitosan-TPP, (c) nanopartikel kitosan-TPP, (d) mikropartikel kitosan-TPP

Pengaruh pengikatan silang kitosan oleh TPP diamati dengan membandingkan rasio *swelling* kitosan-TPP pada larutan buffer pH 2,0; 5,5; 7,4; dan 9,5 yang ditunjukkan pada Gambar 6. Kitosan

hasil pengikatan silang ionik bersifat *glassy* dan rapat (Lee *et al.* 2001), namun setelah direndam dalam media *swelling* air akan berdifusi ke dalam bagian-bagian *glassy* pada kitosan yang akan

meningkatkan jarak antar molekul polimer kitosan. Ini memberikan peluang bagi molekul lain seperti

obat, molekul zat warna atau logam-logam untuk masuk dan berdifusi ke dalam kitosan.



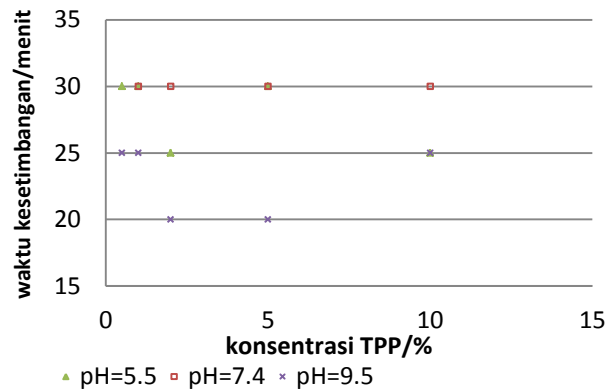
Gambar 6. Rasio *swelling* kitosan-tripolifosfat

Gambar 6. menunjukkan bahwa rasio *swelling* lapis tipis cenderung konstan setelah terjadi pengikatan silang kitosan dengan tripolifosfat. Reaksi tripolifosfat dengan kitosan melalui ikatan silang menjadikan lapis tipis semakin rapat sehingga molekul air sulit untuk berdifusi masuk ke dalam struktur kitosan-tripolifosfat. Pada pH 2, lapis tipis larut dalam media *swelling* setelah 45 menit. Ini disebabkan sifat asal kitosan yang merupakan polimer hidrofilik dengan pKa 6,3 dan akan larut pada pH kurang dari 6. Pengikatan silang oleh TPP sampai 10% belum mampu mengubah kelarutan kitosan dalam media asam. Sementara itu, pada pH 5,5 pembentukan ikatan silang oleh TPP 0,5% menjadikan lapis tipis tidak larut dalam medium *swelling*. Namun apabila TPP yang digunakan kurang dari 0,5%, lapis tipis kitosan-TPP masih larut. Hasil ini membuktikan bahwa pengikatan silang mampu mengurangi kelarutan dan meningkatkan sifat mekanik kitosan. Pengikatan silang dapat menurunkan kelarutan kitosan dalam pelarut air pada rentang pH yang lebar dan juga meningkatkan resistensi terhadap degradasi kimia atau degradasi biologi dalam kurun waktu lama.

Pada Gambar 6 juga dapat dilihat bahwa rasio *swelling* lapis tipis berkurang dengan adanya pengikatan silang. Hal ini mengindikasikan bahwa pengikatan silang oleh TPP dapat mengurangi

hidrofilitas lapis tipis karena gugus amino yang reaktif telah bereaksi dengan ion tripolifosfat. Hidrofilitas merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi rasio *swelling* (Pierog *et al.* 2009).

Selanjutnya, Gambar 7 menunjukkan waktu kesetimbangan lapis tipis kitosan-TPP pada kondisi pH yang berbeda. Waktu kesetimbangan ini dimaksudkan sebagai waktu yang dibutuhkan suatu bahan untuk menyerap air atau media *swelling* secara maksimal tanpa menyebabkan bahan tersebut larut. Pada kondisi netral yakni pH 7,4, waktu kesetimbangan lapis tipis cenderung stabil, tidak dipengaruhi oleh konsentrasi TPP. Hasil ini menunjukkan kinerja lapis tipis yang baik pada kondisi pH darah normal dan memberikan peluang pemanfaatan material ini dalam biomedis, termasuk sebagai pengontrol pelepasan obat. Hal ini didukung juga oleh sifat kitosan yang *biocompatible* dan non-toksik. Namun demikian, waktu kesetimbangan untuk lapis tipis ini masih perlu ditingkatkan karena waktu 30 menit terlalu cepat untuk kontrol pelepasan obat. Jadi, meskipun pembentukan ikatan silang sudah mampu mengurangi kelarutan kitosan, namun masih perlu diperbaiki agar dapat berfungsi sebagai agen pengontrol pelepasan obat yang baik. Salah satunya dengan meningkatkan rasio ikatan silang agar lapis tipis semakin rapat untuk mengurangi laju penyerapan.



Gambar 7. Waktu kesetimbangan swelling lapis tipis kitosan-TPP dalam air

PENUTUP

Sintesis kitosan-TPP dapat dilakukan dengan mereaksikan kitosan dengan TPP pada kondisi asam sehingga terbentuk ikatan silang ionik. Pembentukan ikatan silang ini dapat dilihat pada hasil analisis FTIR yang ditunjukkan oleh adanya serapan $P=O$ pada bilangan gelombang sekitar 1200cm^{-1} . Sementara itu, hasil analisis SEM menunjukkan terbentuknya lapis tipis dan nanopartikel kitosan-TPP. Pengikatan silang menghasilkan kitosan-TPP yang lebih stabil terhadap *swelling*. Pemanfaatan kitosan-TPP sebagai agen pengontrol pelepasan obat sedang dilakukan untuk menindaklanjuti hasil yang telah diperoleh.

DAFTAR PUSTAKA

- Bhumkar DR & Varsha BP. 2006. Studies on effect of pH on cross-linking of chitosan with sodium tripolyphosphate: a technical note. *AAPS Pharm Sci Tech* 7:1-6.
- Jaya H, Sugita P & Ambarsari L. 2013. Dissolution behavior, stability and anti-inflammatory activity of ketoprofen coated tripolyphosphate modified chitosan nanoparticle. *Indo J Chem* 13: 149.
- Lim CK & Ahmad SH. 2010. *Biomedical-Grade Chitosan in Wound Management and Its Biocompatibility In Vitro*. Dalam Biopolymers Editor: Magdy Elnashar Publisher: InTech.
- Pieróg M, Gierszewska-Drużyńska M & Ostrowska-Czubenko J. 2009. Effect of ionic crosslinking agents on swelling behavior of chitosan hydrogel membranes. *Progress on Chemistry and Application of Chitin and its Derivatives. Polish Chitin Society* 14: 75-82.
- Qurashi MT, Blair HS & Allen SJ. 1992. Studies on modified chitosan membranes I: Preparation and characterization. *J Appl Polymer Sci* 46: 255-261.
- Lee ST, Mi FL, Shen YJ & Shyu SS. Equilibrium and kinetic studies of copper(II) ion uptake by chitosan-tripolyphosphate chelating resin. *Polymer* 42: 1879.
- Stamatialis DF, Papenburg BJ, Gironés M, Saiful S, Bettahalli SNM, Schmitmeier S & Wessling M. 2008. Medical applications of membranes: Drug delivery, artificial organs and tissue engineering. *J Membrane Sci* 308: 1-34.
- Zeng R, Tu M, Liu H, Zhao J, Zha Z & Zhou C. 2009. Preparation, structure, drug release and bioinspired mineralization of chitosan-based nanocomplexes for bone tissue engineering. *Carbohydr Polym* 78: 107-111.
- Zhang M, Li XH, Gong YD, Zhao NM & Zhang XF. 2002. Properties and biocompatibility of chitosan films modified by blending with PEG. *Biomaterials* 23: 2641-2648.